

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



<b>(51) 国際特許分類6</b> <b>A61K 38/55, 45/00</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO98/27998</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 1998年7月2日 (02.07.98)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP97/04529 <b>(22) 国際出願日</b> 1997年12月10日 (10.12.97) <b>(30) 優先権データ</b> 特願平8/343192 1996年12月24日 (24.12.96) JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> 久島 宏 (HISAJIMA, Hiroshi) [JP/JP] 〒665 兵庫県宝塚市武庫川町5-40-1101 Hyogo, (JP) <b>(74) 代理人</b> 弁理士 関 英男 (SEKI, Hideo) 〒532 大阪府大阪市淀川区加島2丁目1番6号 藤沢薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)		<b>(81) 指定国</b> CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書
<b>(54) Title: REMEDIES FOR CEREBRAL ISCHEMIC DISEASES</b>  <b>(54) 発明の名称</b> 脳虚血性疾患等の治療剤  <b>(57) Abstract</b> Remedies for cerebral ischemic diseases, which contain substances having human leukocyte elastase inhibitory activities as the active ingredient. Particular examples of such substances include WS7622A mono- and disulfates, medicinally acceptable salts thereof, trifluoromethyl ketone derivatives such as 3(RS)-[ 4-(carboxymethylaminocarbonyl)phenylcarbonyl] -L-valyl-L-propyl] amino-1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-oxopentane, and medicinally acceptable salts thereof.		

(57) 要約

ヒト白血球エラスターゼ阻害活性を有する物質を有効成分とする脳虚血性疾患等の治療剤。

ヒト白血球エラスターゼ阻害活性を有する物質としては、WS7622Aモノもしくはジ硫酸エステルまたはその医薬として許容される塩、5.3(RS)-[[4-(カルボキシメチルアミノカルボニル)フェニルカルボニル]-L-バリル-L-プロリル]アミノ-1,1,1-トリフルオロ-4-メチル-2-オキソペンタン等のトリフルオロメチルケトン誘導体またはその医薬として許容される塩が具体的にあげられる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	TD	チャード
AU	オーストラリア	GB	英国	MC	モナコ	TC	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴス	TR	トルコ
BE	ベルギー	GW	ギニア・ビサウ		ラヴィア共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	ML	マリ	UA	ウクライナ
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MR	モリタニア	US	米国
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CA	カナダ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CF	中央アフリカ	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CG	コンゴ共和国	IT	イタリア	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CH	スイス	JP	日本	NO	ノールウェー		
CI	コートジボアール			NZ	ニュージーランド		
CM	カメルーン	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CN	中国	KG	キルギス	PT	ポルトガル		
CU	キューバ	KR	韓国	RO	ルーマニア		
CY	キプロス	KZ	カザフスタン	RU	ロシア		
CZ	チェコ	LC	セント・ルシア	SD	スーダン		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン		
DK	デンマーク	LR	リベリア	SG	シンガポール		
EE	エストニア	LS	レソト	SI	スロヴェニア		
ES	スペイン			SK	スロヴァキア		
				SL	シエラ・レオネ		

## 明 細 書

## 脳虚血性疾患等の治療剤

## 技術分野

この発明はヒト白血球エラスターゼ阻害活性を有する物質を有効成分とする脳  
5 虚血性疾患等の治療剤に関するものである。

## 発明の開示

この発明者は、ヒト白血球エラスターゼ阻害活性を有する物質が脳虚血性疾患  
等の治療に有効であるという新知見を得、この発明を完成した。

この発明の治療剤は、脳虚血性疾患（脳梗塞症、一過性脳虚血疾患、頭部外傷  
10 等）の治療に有効であるほか、例えばクモ膜下出血後の脳血管攣縮症、アルツハ  
イマー病、アルツハイマー型痴呆症、脳血管性痴呆症等および他の脳血管疾患、  
パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症等の神経退行性疾患  
等の治療剤としても有効である。

この発明は、ヒト白血球エラスターゼ阻害活性を有する物質を有効成分とする  
15 脳虚血性疾患等の治療剤である。

この発明の脳虚血性疾患等の治療剤において有効成分として使用できるヒト白  
血球エラスターゼ阻害活性を有する物質は、ヒト白血球エラスターゼ阻害活性を  
有する物質であればいずれでもよい。すなわち、そのような活性を有する物質は  
種々知られているが、そのら公知の物質を使用することができるのみならず、ヒ  
20 ト白血球エラスターゼ阻害活性を有するものであれば、新規物質も使用可能であ  
る。これらのうち、特に好適な化合物を以下に例示する。

(1) WS7622A モノもしくはジ硫酸エステルおよびそれらの医薬として許容される  
塩類：それらのうち、WS7622A ジ硫酸エステルの二ナトリウム塩およびWS7622A  
ジ硫酸エステルの二カリウム塩はそれぞれ下記の物理化学的性質を有する公知物  
25 質である（特開平4-279600号公報）。

WS7622A シ硫酸エステル的二ナトリウム塩：

外観：無色の結晶

溶解性：可溶：水、メタノール

不溶：クロロホルム、n-ヘキサン

5 融点：257～263℃（分解）

比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +37.5^\circ$  (C=1、メタノール)

分子式： $C_{17}H_{11}N_2O_{10}S_2Na_2$

元素分析：

計算値： $(C_{17}H_{11}N_2O_{10}S_2Na_2 \cdot 6H_2O)$ として：

10 C 44.30, H 5.77, N 9.89, S 5.03, Na 3.61 %

実測値：C 44.98, H 5.90, N 10.06, S 5.00, Na 3.98 %

分子量：FAB-MS  $m/z$  1188 (M+Na)<sup>+</sup>

薄層クロマトグラフィー：

表 1

15	固定相	展開溶媒	Rf値
	シリカゲル (メルク Art 5715)	$CHCl_3-CH_3OH-H_2O$ (65 : 25 : 4)	0.11
		n-ブタノール-酢酸-水 (4 : 2 : 1)	0.29

20 赤外吸収スペクトル：

$\nu_{max}^{KB}$  3360, 2960, 1735, 1660, 1640, 1530, 1500, 1380, 1250, 1200,

1060, 1030, 940, 890  $cm^{-1}$

<sup>1</sup>H核磁気共鳴スペクトル：

(400MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$

25 7.50 (1H, s)

	7.27	(1H, s)
	7.33-7.24	(3H, m)
	6.94	(1H, q, J=7Hz)
	6.85	(2H, br d, J=8Hz)
5	5.53	(1H, m)
	5.37	(1H, m)
	4.80	(1H, br s)
	4.63-4.57	(2H, m)
	4.53	(1H, m)
10	4.06	(1H, m)
	3.99	(1H, d, J=10Hz)
	3.56	(1H, br d, J=14Hz)
	3.46	(1H, m)
	2.97	(3H, s)
15	2.97-2.88	(2H, m)
	2.72	(1H, m)
	2.59	(1H, m)
	2.51-2.38	(2H, m)
	2.09-1.91	(4H, m)
20	1.82-1.60	(3H, m)
	1.77	(3H, d, J=7Hz)
	1.50	(3H, d, J=6.5Hz)
	1.40	(1H, m)
	1.11	(6H, d, J=7Hz)
25	0.99	(3H, d, J=6.5Hz)

0.97 (3H, d, J=6.5Hz)

<sup>13</sup>C核磁気共鳴スペクトル:(100MHz, D<sub>2</sub>O) δ

	183.6	(s)
5	177.9	(s)
	177.7	(s)
	174.8	(s)
	173.8	(s)
	173.3	(s)
10	172.4	(s)
	167.8	(s)
	161.5	(s)
	145.5	(s)
	144.9	(s)
15	139.6	(d)
	139.0	(s)
	137.0	(s)
	136.0	(s)
	132.3	(d)X2
20	131.0	(d)X2
	129.6	(d)
	127.4	(d)
	125.9	(d)
	77.4	(d)
25	75.1	(d)

	63.8	(d)
	62.7	(d)
	59.1	(d)
	55.9	(d)
5	54.9	(d)
	51.9	(d)
	41.9	(t)
	37.2	(d)
	36.9	(t)
10	34.1	(q)
	32.3	(d)
	31.9	(t)
	31.8	(t)
	31.2	(t)
15	27.5	(t)
	23.7	(t)
	21.7	(q)
	21.4	(q)X2
	21.3	(q)
20	21.1	(q)
	15.5	(q)

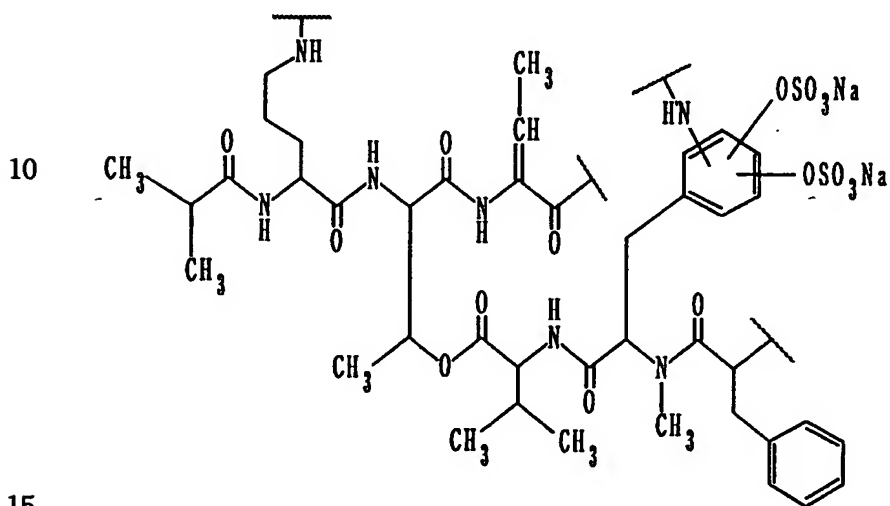
アミノ酸分析：

WS7622A ジ硫酸エステル的二ナトリウム塩 (1 mg) を 6 規定塩酸 (1 ml)、11  
 0℃、20時間の条件で加水分解し、減圧乾固して得た混合物を日立835型自動車ア  
 25 ミノ酸分析計により測定した。アミノ酸スタンダード標品として、和光純薬工業

(株)のタイプH(和光コード013-08391)とタイプB(016-08641)を使用した。

その結果、トレオニン、バリン、フェニルアラニン、オルニチン、アンモニアと数種の未知ニンヒドリン陽性成分が検出された。

- 5 WS7622Aジ硫酸エステル的二ナトリウム塩の部分化学構造式として、次のような式が提案される。



WS7622Aジ硫酸エステル的二カリウム塩：

外観：無色無定形粉末

溶解性：可溶：水、メタノール

20 不溶：クロロホルム、n-ヘキサン

融点：230～237℃（分解）

比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +34^\circ$  (C=1、メタノール)

分子式： $C_{47}H_{61}N_9O_{19}S_2K_2$

元素分析：

25 計算値： $(C_{47}H_{61}N_9O_{19}S_2K_2 \cdot 6H_2O)$ として：



C 43.21, H 5.63, N 9.65, S 4.91, K 5.99 %

実測値 : C 43.96, H 5.44, N 9.97, S 5.09, K 4.49 %

分子量 : FAB-MS  $m/z$  1236 (M+K)<sup>+</sup>

薄層クロマトグラフィー :

5 表 2

固定相	展開溶媒	Rf値
シリカゲル (メルク Art 5715)	$\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH-H}_2\text{O}$ (65 : 25 : 4)	0.13

赤外吸収スペクトル :

10  $\nu^{\text{KB}}_{\text{max}}$  3360, 2960, 1735, 1660, 1640, 1530, 1500, 1405, 1380, 1250,  
1200, 1050, 1030, 940, 890  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H核磁気共鳴スペクトル :

(400MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$

	7.52	(1H, s)
15	7.28	(1H, s)
	7.34-7.25	(3H, m)
	6.96	(1H, q, J=7Hz)
	6.87	(2H, br d, J=8Hz)
	5.56	(1H, m)
20	5.40	(1H, m)
	4.84	(1H, br s)
	4.70-4.55	(3H, m)
	4.10	(1H, m)
	4.03	(1H, m)
25	3.60	(1H, br d, J=14Hz)

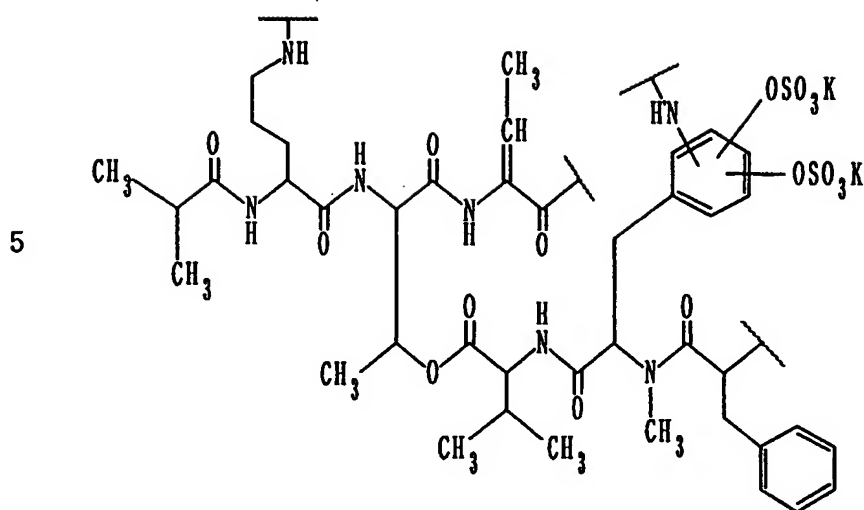
	3.50	(1H, m)
	3.00	(3H, s)
	3.00-2.85	(2H, m)
	2.76	(1H, m)
5	2.62	(1H, m)
	2.55-2.40	(2H, m)
	2.12-1.95	(4H, m)
	1.90-1.65	(3H, m)
	1.79	(3H, d, J=7Hz)
10	1.53	(3H, d, J=6.5Hz)
	1.45	(1H, m)
	1.14	(6H, d, J=7Hz)
	1.02	(3H, d, J=6.5Hz)
	1.00	(3H, d, J=6.5Hz)

15 アミノ酸分析：

WS7622A ジ硫酸エステルの二カリウム塩 (1 mg) を 6 規定塩酸 (1 ml)、110  
 20 ℃、20時間の条件で加水分解し、減圧乾固して得た混合物を日立835型自動アミ  
 ノ酸分析計により測定した。アミノ酸スタンダード標品として、和光純薬工業  
 (株) のタイプH (和光コード番号013-08391) とタイプB (016-08641) を使  
 用した。

その結果、トレオニン、バリン、フェニルアラニン、オルニチン、アンモニア  
 と数種の未知のニンヒドリン陽性成分が検出された。

WS7622A ジ硫酸エステルの二カリウム塩の部分化学構造式として、次のな式が  
 提案される。



WS7622Aモノもしくはジ硫酸エステルの医薬として許容される塩としては、例えばアルカリ金属塩（たとえば、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（たとえばカルシウム塩など）、アンモニウム塩、エタノールアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ピリジン塩などの、無機塩基あるいは有機塩基とのモノもしくはジ塩を挙げることができる。

15

上記WS7622Aモノもしくはジ硫酸エステルの合成のための出発物質であるWS7622A物質もヒト白血球エラスターゼ阻害活性を有し、脳虚血性疾患等の治療剤として使用できる。該物質は次のような物理化学的性質を有する物質として知られている（特開平3-218387号公報、特開平4-279600号公報）。

20 WS7622A物質の物理化学的性質：

外観：無色プリズム晶

物質の性質：酸性

呈色反応：陽性：硫酸セリウム反応、沃素蒸気反応、塩化第二鉄反応

陰性：ニンヒドリン反応、モーリッシュ反応、ドラージェンドルフ反応

25 溶解性：可溶：メタノール、エタノール、n-ブタノール

微溶：クロロホルム、アセトン、酢酸エチル

不溶：水、n-ヘキサン

薄層クロマトグラフィー (TLC) :

クロロホルム-メタノール (5 : 1、v/v) Rf値 0.51

5 アセトン-メタノール (10 : 1) Rf値 0.62

(キーゼルゲル60F<sub>254</sub>シリカゲルプレート、メルク社)

融点：250~252℃ (分解)

比旋光度： $[\alpha]^{25}_D +36^\circ$  (C=1、メタノール)

UVスペクトル： $\lambda^{MeOH}_{max}$  287 nm ( $\epsilon=3600$ )

10  $\lambda^{MeOH-HCl}_{max}$  287 nm

$\lambda^{MeOH-NaOH}_{max}$  298 nm

分子式： $C_{17}H_{13}N_9O_{13}$

元素分析：

計算値： $(C_{17}H_{13}N_9O_{13} \cdot 2H_2O)$  :

15 C 56.56, H 6.77, N 12.63 %

実測値：C 56.65, H 6.62, N 12.27 %

分子量：FAB-MS  $m/z$  984 (M+Na)<sup>+</sup>

赤外吸収スペクトル：

20  $\nu^{KBr}_{max}$  3400, 3300, 3060, 2980, 2940, 1735, 1710, 1690, 1670, 1660,  
1640, 1540, 1520, 1470, 1380, 1330, 1300, 1260, 1220, 1200,  
1160, 1130, 1090, 1000, 980, 940, 920  $cm^{-1}$

<sup>1</sup>H核磁気共鳴スペクトル：

(400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$

7.22-7.09 (3H, m)

25 6.88-6.77 (3H, m)

	6.74	(1H, s)
	6.46	(1H, s)
	5.46	(1H, m)
	5.18	(1H, s)
5	4.85	(1H, s)
	4.77	(1H, m)
	4.65	(1H, m)
	4.50	(1H, m)
	3.96	(1H, m)
10	3.91	(1H, d, J=9Hz)
	3.60-3.47	(2H, m)
	3.03	(1H, m)
	2.90	(3H, s)
	2.86	(1H, m)
15	2.59-2.49	(2H, m)
	2.39	(1H, m)
	2.29-2.16	(2H, m)
	2.00	(1H, m)
	1.84	(1H, m)
20	1.74	(3H, d, J=6Hz)
	1.72-1.53	(4H, m)
	1.44	(3H, d, J=6Hz)
	1.12	(1H, m)
	1.10	(6H, d, J=6Hz)
25	0.99	(3H, d, J=6Hz)

0.94 (3H, d, J=6Hz)

<sup>13</sup>C核磁気共鳴スペクトル:(100MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ

	179.7	(s)
5	176.3	(s)
	174.7	(s)
	173.3	(s)
	172.4	(s)
	171.4	(s)
10	170.3	(s)
	165.8	(s)
	160.2	(s)
	145.7	(s)
	145.6	(s)
15	137.5	(s)
	134.0	(d)
	131.4	(s)
	130.6	(d)X2
	129.8	(s)
20	129.1	(d)X2
	129.1	(s)
	127.6	(d)
	119.1	(d)
	118.0	(d)
25	76.0	(d)

	73.4	(d)
	63.1	(d)
	61.4	(d)
	57.1	(d)
5	53.6	(d)
	52.7	(d)
	50.5	(d)
	39.9	(t)
	36.1	(t)
10	35.8	(d)
	31.8	(q)
	31.0	(t)
	30.8	(d)
	29.9	(t)
15	29.7	(t)
	25.2	(t)
	22.3	(t)
	20.2	(q)
	20.0	(q)X2
20	19.7	(q)
	19.5	(q)
	13.3	(q)

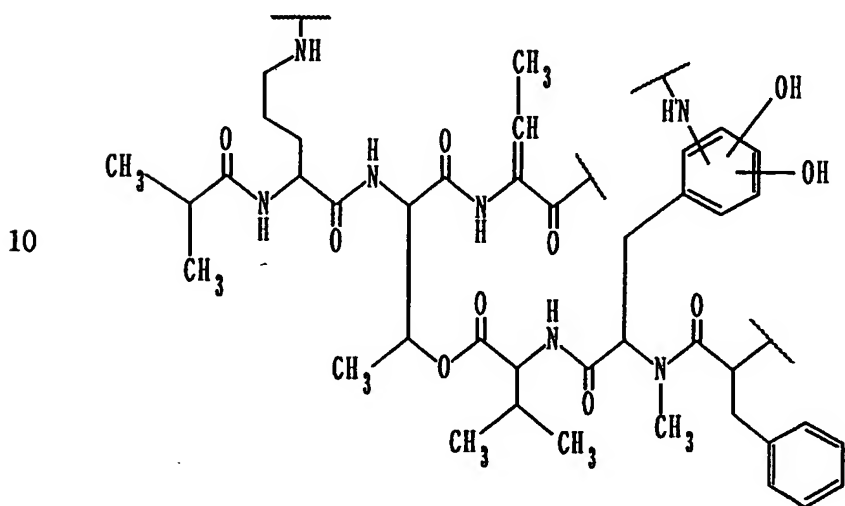
アミノ酸分析：

WS7622A (1 mg) を 6 規定塩酸 (1 ml)、110℃、20時間の条件で加水分解し、  
 25 減圧乾固して得た混合物を日立835型自動アミノ酸分析計により測定した。アミ

ノ酸スタンダード標品として、和光純薬工業（株）のタイプH（和光コード番号013-08391）とタイプB（016-08641）を使用した。

その結果、トレオニン、バリン、フェニルアラニン、オルニチン、アンモニアと数種の未知ニンヒドリン陽性成分が検出された。

5 WS7622Aの部分化学構造式として、次のような式が提案される：



WS7622A物質の塩としては、アルカリ金属塩（たとえば、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（たとえば、カルシウム塩など）、アンモニウム塩、エタノールアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩などの、無機塩基または有機塩基との塩が挙げられる。

20

同様にヒト白血球エラスターゼ阻害活性を有するWS7622B、CおよびD物質、ならびにそれらの誘導体（特開平3-218387号公報）も脳虚血性疾患等の治療剤として使用できる。

上記WS7622A物質（WS7622B、CおよびD物質も同様）は例えばストレプトミセス・レシストミシフィクス（*Streptomyces resistomycificus*）No.7622株の培

25



養によって製造することができ、該菌株はブダペスト条約に基く国際寄託機関である工業技術院生命工学工業技術研究所に、寄託番号FERM BP-2306の下に寄託されている。

(2)式：

5



- 10 [式中、 $R^1$  はカルボキシ、エステル化されたカルボキシおよびジ-低級アルキルカルバモイルから選ばれた1または2の置換基を有する低級アルキル基；フェニル部分にハロゲン、アミノまたはニトロ、アルキル部分にカルボキシまたはエステル化されたカルボキシを有していてもよいフェニル（低級）アルキル基；ハロフェニル基；モルホリノ基；またはモルホリノ（低級）アルキル基を、 $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ低級アルキル基を、 $X$  は-または-NH-を、
- 15



- 20 をそれぞれ意味する] で示されるトリフルオロメチルケトン誘導体およびその医薬として許容される塩。

25

(3)式：



(式中、 $R^1 \sim R^3$  は上記(2)の化合物と同じ意味) で示されるトリフルオロメチルケトン誘導体およびその医薬として許容される塩。

(4) 3 (RS) - [ [ 4 - (カルボキシメチルアミノカルボニル) フェニルカルボニル ] - L-バリル - L-プロリル ] アミノ - 1, 1, 1-トリフルオロ - 4 -  
10 メチル - 2 -オキソペンタン

上記(2)~(4)に記載の化合物は、例えば特開平 4 - 297446号公報に記載されている公知化合物である。また、(2)~(4)の化合物の医薬として許容される塩としては、アルカリ金属塩 (たとえばナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩 (たとえばカルシウム塩など)、アンモニウム塩、エタノールアミン  
15 塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩などの無機または有機塩基との塩およびメタンスルホン酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの有機または無機酸付加塩を挙げることができる。

前記定義の好適な例を以下に詳細に説明する。「低級」とは、特記ない限り、炭素原子数 1 ないし 6 を意味する。好適な「ハロゲン」の例としては弗素、塩  
20 素、臭素および沃素が挙げられる。好適な「低級アルキル基」としては、炭素原子 1 ないし 6 個を有する直鎖および分枝アルカンの残基、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど、好ましくは炭素原子 1 ないし 4 個を有するものを挙  
25 ルエステル、すなわち、アルコキシカルボニル、たとえば低級アルコキシカルボ

ニル（たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）およびフェニル（低級）アルキルエステル、すなわち、フェニル（低級）アルコキシカルボニル、たとえばベンジルオキシカルボニル、ならびにベンゾイル（低級）アルキルエステル、すなわち、ベンゾイル（低級）アルコキシカルボニル、たとえばベンゾイルメトキシカルボニルなどを挙げることができる。

好適な「低級アルキレン基」としては、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレンなどを挙げることができる。好適な「シ低級アルキルカルバモイル基」としては、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイルなどを挙げることができる。

(5)下記の物理化学的性質を有するFR901451物質およびその医薬として許容される塩：

外観：白色粉末

呈色反応：陽性：硫酸セリウム、ヨウ素蒸気、エールリッヒ、ニンヒドリン

15 陰性：モーリッシュ

溶解性：可溶：水、メタノール、ジメチルスルホキシド

難溶：アセトン

不溶：酢酸エチル

融点：243～245℃（分解）

20 比旋光度： $[\alpha]^{25}_D -15^\circ$  (C=0.65, H<sub>2</sub>O)

紫外線吸収スペクトル： $\lambda^{MeOH}_{max}$  nm( $\epsilon$ ) 275 (4300), 281 (4500), 290 (3900)

分子式： $C_{60}H_{79}N_{13}O_{18}$

元素分析： $C_{60}H_{79}N_{13}O_{18} \cdot 10H_2O$ としての

25 計算値：C 49.68, H 6.88, N 12.55

実測値 : C 49.95, H 6.28, N 12.42

分子量 : FAB-MS  $m/z$  1270 (M+H)<sup>+</sup>

薄層クロマトグラフィー :

	固定相	展開溶媒	Rf値
5	シリカゲル (メルク)	CHCl <sub>3</sub> : MeOH : NH <sub>4</sub> OH (15 : 11 : 5)	0.60
	RP-18 (メルク)	70%含水メタノール	0.32

FT赤外線吸収スペクトル :

10  $\nu$  <sup>KBr</sup> <sub>max</sub> 3390, 3070, 2970, 2880, 1740, 1660, 1530, 1450, 1410, 1380,  
1350, 1250, 1190, 1110, 1080, 1010, 750, 700, 670, 660, 620,  
600 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H核磁気共鳴スペクトル :

(400MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$

15	7.70	(1H, d, J=7Hz)
	7.52	(1H, d, J=7.5Hz)
	7.44-7.23	(7H, m)
	7.22	(1H, s)
	5.59	(1H, q, J=7Hz)
20	4.94	(1H, t, J=4.5Hz)
	4.85-4.74	(3H, m)
	4.58	(1H, dd, J=6Hz, 10Hz)
	4.45-4.35	(3H, m)
	4.30	(1H, dd, J=4Hz, 7Hz)
25	4.07	(1H, m)

	3.99	(1H, dd, J=10Hz, 4.5Hz)	
	3.66-3.50	(3H, m)	
	3.44-3.25	(4H, m)	
	3.16-2.93	(4H, m)	
5	2.87	(1H, d, J=18Hz)	
	2.80-2.68	(2H, m)	
	2.56-2.48	(2H, m)	
	2.08	(1H, dd, J=16Hz, 4Hz)	
	1.87-1.53	(9H, m)	
10	1.43	(3H, d, J=7Hz)	
	1.30	(3H, d, J=6.5Hz)	
	1.45-1.17	(4H, m)	
	0.95	(3H, d, J=6Hz)	
	0.84	(3H, d, J=6Hz)	
15	<sup>13</sup> C 核磁気共鳴スペクトル:		
	(100MHz, D <sub>2</sub> O) δ		
	177.2 (s)	130.0 (d)X2	56.0 (d) 31.4 (t)
	176.5 (s)	129.8 (d)X2	54.1 (d) 28.8 (t)
	174.6 (s)	128.5 (d)	53.8 (d) 26.6 (t)
20	174.2 (s)	127.8 (s)	53.2 (d) 25.1 (d)
	174.0 (s)	125.5 (d)	53.1 (d) 23.2 (q)
	173.2 (s)	123.2 (d)	52.9 (d) 23.2 (t)
	173.0 (s)	120.9 (d)	52.8 (d) 23.1 (t)
	172.8 (s)	118.7 (d)	49.5 (d) 20.8 (q)
25	172.6 (s)	113.1 (d)	48.6 (t) 19.4 (q)

	172.5 (s)	108.8 (s)	40.1 (t)	18.3 (q)
	172.1 (s)	73.3 (d)	39.6 (t)	
	171.7 (s)	69.7 (d)	39.4 (t)	
	171.4 (s)	64.3 (t)	38.9 (t)	
5	170.3 (s)	62.1 (d)	35.3 (t)	
	137.2 (s)	60.9 (d)	34.8 (t)	
	136.0 (s)	57.1 (d)	31.7 (t)	

上記FR901451物質はフレキシバクター (Flexibacter) 属のFR901451物質生産菌が生産する物質として知られている (例えば、国際公開番号: W093/02203号  
10 公報)。また該生産菌の1株フレキシバクター・spNo. 758株はブダペスト条約に基く国際寄託機関である工業技術院生命工学工業技術研究所に、寄託番号FERMBP-3420として寄託されている。

また、上記FR901451物質の医薬として許容される塩としては、前記(2)~(4)に記載の化合物の医薬として許容される塩として例示した塩がそのまま例示され  
15 る。

この発明の脳虚血性疾患等の治療剤は、散剤、細顆粒剤、顆粒剤、錠剤、糖衣錠、注射剤、吸入剤、マイクロカプセル剤、カプセル剤、坐剤、液剤、乳剤、シロップなどの慣用の医薬製剤の形で用いられる。必要な場合、希釈剤または崩解剤 (たとえば蔗糖、乳糖、澱粉、結晶性セルロース、低置換ヒドロキシプロピル  
20 セルロース、合成ケイ酸アルミニウムなど)、結合剤 (たとえばセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコールなど)、着色剤、甘味剤、滑沢剤 (たとえばステアリン酸マグネシウムなど) その他を分散配合することができる。

この発明の治療剤の投与量は、疾患の種類、患者の年齢、体重、症状等にもよるが、一般に、ヒト白血球エラスターゼ阻害活性を有する物質またはその医薬として許容される塩として1日量、1mgないし1g、好ましくは10mgないし500mgを1日1回ないし3分割して経口、注射または吸入により投与すればよい。一回

5 投与量の例としては、5mg、10mg、20mg、50mg、100mgなどであるが、これらに限定されるものではない。

10

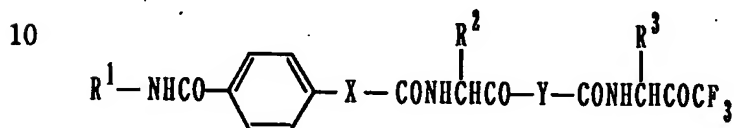
15

20

25

## 請求の範囲

1. ヒト白血球エラスターゼ阻害活性を有する物質を有効成分とする脳虚血性疾患等の治療剤。
2. WS7622Aモノもしくはジ硫酸エステルまたはその医薬として許容される塩を
- 5 有効成分とする脳虚血性疾患等の治療剤。
3. WS7622Aジ硫酸エステルの二ナトリウム塩を有効成分とする脳虚血性疾患等の治療剤。
4. 式



- [式中、 $R^1$  はカルボキシ、エステル化されたカルボキシおよびジ-低級アルキルカルバモイルから選ばれた1または2の置換基を有する低級アルキル基；フェ
- 15 ニル部分にハロゲン、アミノまたはニトロ、アルキル部分にカルボキシまたはエステル化されたカルボキシを有していてもよいフェニル（低級）アルキル基；ハロフェニル基；モルホリノ基；またはモルホリノ（低級）アルキル基を、 $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ低級アルキル基を、 $X$  は—または—NH—を、



をそれぞれ意味する] で示されるトリフルオロメチルケトン誘導体またはその医薬として許容される塩を有効成分とする脳虚血性疾患等の治療剤。

- 25 5. 3 (RS) — [ [ 4 — (カルボキシメチルアミノカルボニル) フェニルカルボ



ニル] - L - バリル - L - プロリル] アミノ - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 -  
メチル - 2 - オキソペンタンまたはその医薬として許容される塩を有効成分とす  
る脳虚血性疾患等の治療剤。

6. ヒト白血球エステラーゼ阻害活性を有する物質を脳虚血性疾患等の患者に投
- 5 与することを特徴とする脳虚血性疾患等の治療法。
7. 脳虚血性疾患等の治療のための薬剤を製造するためのヒト白血球エステラー  
ゼ阻害活性を有する物質の使用。

10

15

20

25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04529

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K38/55, A61K45/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K38/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 6-508826, A (Zeneca Ltd.), October 6, 1994 (06. 10. 94) & EP, 589937, A & WO, 92/22309, A	1, 7 2-5
A	WO, 94/00095, A (CORTEX PHARMACEUTICALS, INC.), January 6, 1994 (06. 01. 94) & EP, 650368, A & JP, 9-500087, A	1-7
Y	JP, 5-221872, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), August 31, 1993 (31. 08. 93) & EP, 519354, A & US, 5279826, A	2, 3
Y	JP, 3-218387, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), September 25, 1991 (25. 09. 91) & CA, 2012074, A & US, 5021240, A & EP, 387712, A	2, 3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
March 5, 1998 (05. 03. 98)Date of mailing of the international search report  
March 17, 1998 (17. 03. 98)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04529

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 4-279600, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), October 5, 1992 (05. 10. 92) & US, 5292510, A & EP, 465895, A	2, 3
Y	JP, 4-297446, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), October 21, 1992 (21. 10. 92) & EP, 494071, A & US, 5296591, A	4, 5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04529

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 6 pertains to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 97/04529

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A61K38/55, A61K45/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A61K38/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP, 6-508826, A (ゼネカ リミテッド) 6. 10 月. 1994 (06. 10. 94) & EP, 589937, A & WO, 92/22309, A	1, 7 2-5
A	WO, 94/00095, A (CORTEX PHARMACE UTICALS, INC.) 6. 1月. 1994 (06. 01. 94) & EP, 650368, A & JP, 9-50008 7, A	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 03. 98

国際調査報告の発送日

17.03.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

印

4 C 9051

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 5-221872, A (藤沢薬品工業株式会社) 31. 8 月. 1993 (31. 08. 93) & EP, 519354, A & US, 5279826, A	2, 3
Y	J P, 3-218387, A (藤沢薬品工業株式会社) 25. 9 月. 1991 (25. 09. 91) & CA, 2012074, A & US, 5021240, A & EP, 387712, A	2, 3
Y	J P, 4-279600, A (藤沢薬品工業株式会社) 5. 10 月. 1992 (05. 10. 92) & US, 5292510, A & EP, 465895, A	2, 3
Y	J P, 4-297446, A (藤沢薬品工業株式会社) 21. 1 0月. 1992 (21. 10. 92) & EP, 494071, A & US, 5296591, A	4, 5

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 6 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲6は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iV)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。